

-1-

Verfahren zur Herstellung eines Süßstoffsalzes basierend auf Aspartam und Acesulfam

Die vorliegende Erfindung betrifft einen nicht kalorischen Süßstoff, bestehend aus  
5 Acesulfam und Aspartam oder einem Derivat von Aspartam wie z. B. Neotame oder Alitame, dessen Herstellung und Verwendung, insbesondere in Lebensmitteln, Getränken, Pharmazeutika und Kosmetika.

Dieser Süßstoff wird unter Zugabe von Aspartam oder dessen Derivaten beim  
10 Herstellungsprozess von Acesulfam hergestellt. Dies kann direkt im verwendeten Prozesslösungsmittel ohne besondere Temperatureinstellungen und ohne Zusatz von Säuren oder Einsatz weiterer Lösungsmittel bei der in situ-Herstellung der Acesulfamsäure erfolgen.

15 Die Verwendung von Acesulfamsäure bei der Herstellung eines Süßstoffsalzes, das Aspartam oder Aspartamderivate enthält, wird in ES-A-8604766 beschrieben. Hierbei wird zuerst feste Acesulfamsäure in Methanol gelöst, wobei über Herkunft bzw. Herstellung der eingesetzten isolierten Acesulfamsäure keine Auskunft gegeben wird. In einem weiteren Schritt ist die Verwendung zumindest eines weiteren Lösungsmittels  
20 beschrieben.

In der US-A-5,827,562 wird ausgeführt, warum bei dem Prozess gemäß ES-A-8604766 ein qualitativ wenig zufrieden stellendes Salz gewonnen wird. Es zeichnet sich insbesondere durch eine sehr hohe relative Feuchtigkeit und eine geringe  
25 thermische Stabilität aus. Weiterhin ist der Umgang mit der thermisch instabilen Süßstoffsäure Acesulfamsäure in isolierter Form technisch aufwändig.

Die US-A-5,827,562 führt daher ein alternatives Verfahren aus, das sich dadurch auszeichnet, dass statt der instabilen Süßstoffsäure Acesulfamsäure deren Salze,  
30 z. B. das Kaliumsalz (Acesulfam-K), zusammen mit Aspartam und einer starken Säure in einer wässrigen Lösung vorgelegt und umgesetzt werden. Als Produkt ist ein kristallines Salz für die weitere Verwendung als hochintensiver Süßstoff erhältlich.

-2-

Nachteilig an diesem Verfahren ist, dass die Zugabe der starken Säure verfahrenstechnische Komplexitäten in die Herstellung bringt und das aufwändige Verfahren zu hohen Herstellkosten führt. Weiterhin muss das während der Umsetzung der Reaktionskomponenten gebildete Kaliumsalz der eingesetzten Säure entfernt und entsorgt werden, mit den bekannten negativen ökologischen und ökonomischen Konsequenzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zu entwickeln, für das die Instabilität der Süßstoffsäure Acesulfamsäure in isolierter Form bedeutungslos ist und das außer den beiden Komponenten Acesulfamsäure und Aspartam bzw. Aspartamderivat sowie einem Lösungsmittel keine weiteren Reaktionskomponenten benötigt. Ziel war also u. a. der Verzicht auf eine starke Säure und auf weitere Lösungsmittel. Der Umweg über Acesulfam-K, das bekanntermaßen aus Acesulfamsäure erhalten wird, und der damit verbundene Zwangsanfall eines Kaliumsalzes sollte ebenfalls vermieden werden.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Umsetzung von Aspartam mit einer Acesulfamsäurelösung wie sie direkt bei der Herstellung von Acesulfam-K, beispielsweise nach dem so genannten SO<sub>3</sub>-Verfahren in der EP-A-0 155 634, anfällt. In derartigen Lösungen liegt Acesulfamsäure gelöst als Intermediat in den genannten Lösungsmitteln, vorzugsweise Methylenechlorid, vor.

Durch die besonderen Rahmenbedingungen des in EP-A-0 155 634 beschriebenen Verfahrens stehen nur inerte anorganische oder organische Lösungsmittel zur Verfügung, die einzeln oder in Mischung eingesetzt werden können:

Als anorganische Lösungsmittel steht flüssiges SO<sub>2</sub> zur Verfügung. Als organische Lösungsmittel stehen zur Verfügung:

- halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen wie z. B. Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlor-ethylen, Tetrachlorethylen, Trichlor-fluor-ethylen etc.;
- Kohlensäureester mit niedrigen, d. h. C1-C4, aliphatischen Alkoholen,

-3-

- vorzugsweise mit Methanol, Ethanol, Ethylenglykol oder 1,3-Propylenglykol;
- Nitroalkane, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen, insbesondere Nitromethan;
- alkylsubstituierte Pyridine, vorzugsweise Collidin;
- aliphatische Sulfone, vorzugsweise Sulfolan.

5 Die im Lösungsmittel gebildete Acesulfamsäure reagiert bei Zugabe von Aspartam oder einem Aspartamderivat überraschenderweise direkt zu einem stabilen Niederschlag, der aus dem Salz der beiden Komponenten Aspartam bzw. Aspartamderivat und Acesulfamsäure besteht. In dem gebildeten Süßstoffsalz liegt das Acesulfam-  
10 Anion und das Aspartam-Kation bzw. das Kation des Aspartamderivats in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 vor; es wird als  $\text{APMH}^+\text{Ace}^-$  bezeichnet.

15 Aspartam oder dessen Derivate können in reiner Form z. B. als Feststoff oder in einem geeigneten Lösungsmittel als Lösung oder als Suspension zu der Acesulfamsäurelösung zugegeben werden. Die Zugabe kann auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.

Unter Aspartamderivaten werden dabei Stoffe verstanden, wie sie beispielsweise in  
20 der DE 36 12 344 A1 oder der US 4,826,824 beschrieben sind, wie beispielsweise Neotame und Alitame oder die auf Aspartam, Neotame und Alitame basierten strukturellen Modifikationen.

Die Konzentration an Acesulfamsäure in der Reaktionslösung liegt zwischen 0,3 Gew.-% und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 1 Gew.-% bis 10 Gew.-% und  
25 besonders bevorzugt zwischen 1,5 Gew.-% und 5 Gew.-%. Das Maximum bildet die Sättigungsgrenze von Acesulfamsäure im jeweiligen Lösungsmittel, unter Beachtung der Temperaturabhängigkeit.

Geht man zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens von dem  
30  $\text{SO}_3$ -Verfahren gemäß EP-A-0 155 634 aus, so kann die während der Acesulfam-K-Produktion intermediär anfallende Acesulfamsäurelösung vor der Umsetzung mit Aspartam bzw. dessen Derivaten weiter verdünnt oder aufkonzentriert

-4-

werden. Dies wird nur durch die Wirtschaftlichkeit bzw. Löslichkeit von Acesulfamsäure im betreffenden Lösungsmittel sowie die Handhabbarkeit der bei der Reaktion erhaltenen Suspension beschränkt. Als zweckmäßig haben sich Konzentrationen von 0,1 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 2 bis 3  
5 Gew.-%, Acesulfamsäure erwiesen; es können aber durchaus auch Acesulfamsäure-Suspensionen eingesetzt werden.

Die Konzentrationsverhältnisse der Komponenten zueinander sind nicht fest definiert.

Will man das Süßstoffsatz  $\text{APMH}^+\text{Ace}^-$  ohne Restbestandteile der Ausgangsprodukte bei dieser Reaktion gewinnen, müssen die Komponenten in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 vorliegen. Wird eine Beimischung der Ausgangskomponenten gewünscht, so können die stöchiometrischen Verhältnisse entsprechend zwischen 0,005:99,995 und 99,995:0,005 variieren. Der jeweils stöchiometrisch kleinere Anteil reagiert dabei vollständig zum Süßstoffsatz  $\text{APMH}^+\text{Ace}^-$ , während die Komponente mit dem überschüssigen Bestandteil als Niederschlag oder ganz oder teilweise gelöst vorliegt.

Die chemische Umsetzung erfolgt in Abhängigkeit von Schmelz- und Siedepunkt des

verwendeten Lösungsmittels in einem Temperaturbereich von -95 °C bis 126 °C,  
20 bevorzugt jedoch bei 0 bis 45 °C und insbesondere bevorzugt bei Raumtemperatur.

Die Reaktion wird aus Wirtschaftlichkeitsgründen vorzugsweise bei Atmosphärendruck durchgeführt, ist aber nicht auf diesen beschränkt. Durch Druckänderungen während der Reaktion kann die Kristallisation des Produktes in der dem Fachmann geläufigen  
25 Art und Weise beeinflusst werden.

Die Reaktion kann in einem nicht gerührten oder gerührten bzw. auf sonstige Weise durchmischten Reaktionsgefäß durchgeführt werden. Ebenfalls geeignet sind Kristallisierungsapparate wie sie üblicherweise für die Kristallisation aus Lösungen  
30 verwendet werden.

-5-

Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird nach gängigen Methoden mechanisch von der Reaktionslösung abgetrennt. Anschließend kann das Produkt durch eine Umkristallisation weiter gereinigt werden. .

- 5 Eine bevorzugte Methode der Umkristallisation erfolgt durch Lösung des Reaktionsproduktes in einer Mischung aus Lösungsmittel, bevorzugt aus einer Mischung aus Wasser und einem oder mehreren wasserlöslichen, organischen Lösungsmitteln. Während in reinen Lösungsmitteln wie z. B. Wasser, Ethanol, Methanol oder Aceton das Salz Acesulfam-Aspartam nicht oder wenig löslich ist, wurde überraschend 10 gefunden, dass eine Umkristallisation und Reinigung des Salzes bei der Verwendung von Lösungsmittelgemischen möglich ist. Bevorzugte Lösungsmittel für die Mischung sind: Wasser, Aceton und kurzkettige, verzweigte oder unverzweigte aliphatische Alkohole mit ein bis vier Kohlenstoffatomen.
- 15 Bevorzugte Lösungsmittelgemische sind Wasser/Aceton- und Wasser/Ethanol-Gemische, besonders bevorzugt ist ein Wasser/Aceton-Gemisch. Dabei wird das erfindungsgemäße Reaktionsprodukt in einer dem Fachmann bekannten Weise umkristallisiert. Das Lösen des Salzes mittels geeignetem Rührgerät erfolgt zweckmäßigerweise im Temperaturbereich von 35 °C bis 100 °C, vorzugsweise 35 °C bis 80 °C und 20 insbesondere 50 °C bis 60 °C. Der obere Temperaturbereich wird durch den Siedepunkt des Lösungsmittelgemisches bestimmt. Das Auskristallisieren erfolgt durch eine Temperaturabsenkung auf -35 °C bis +30 °C, vorzugsweise -10 °C bis +20 °C und insbesondere 0 °C bis +10 °C. Der untere Temperaturbereich wird durch den Schmelzpunkt des Lösungsmittelgemisches begrenzt. Bei einem binären 25 Lösungsmittelgemisch, bestehend aus Wasser und einer weiteren Lösungsmittelkomponente, erstreckt sich das Mischungsverhältnis von 10 Vol-%:95 Vol-% bis 99 Vol-%:1 Vol-%, vorzugsweise von 50 Vol-%:50 Vol-% bis 97 Vol-%:3 Vol-% und insbesondere von 85 Vol-%:15 Vol-% bis 94 Vol-%:6 Vol-%.
- 30 Alternativ dazu ist die Beeinflussung der Auskristallisierung auch durch eine Verschiebung des Verhältnisses der Lösungsmittelkomponenten hin zum Wasser wie z. B. durch Abdampfen des Lösungsmittels oder durch Zusatz von Wasser zu errei-

-6-

chen.

Überraschend wurde gefunden, dass bei der erfindungsgemäßen Umkristallisation des Salzes je nach Einstellung der Parameter wie Temperatur, Art des Lösungsmittels,

5 Anteile der Lösungsmittel in der Mischung usw. die Ausbeute deutlich über 85 % bzw. bei bis zu 99 % liegt und dass die Reinheit des Aspartam-Acesulfamsalzes bereits nach dem ersten Umkristallisierungsprozess bei über 99 % liegt.

An die Umkristallisierung kann sich ein gängiger, dem Fachmann bekannter Trocknungsprozess anschließen, z. B. Trommeltrocknung, Wirbelschichttrocknung etc.

10 Das nach diesem Verfahren hergestellte Süßstoffsalz weist gegenüber bekannten Produkten eine besonders hohe Reinheit und Stabilität auf. Das Produkt zeichnet sich durch folgende Merkmale aus:

- 15 1. Die Stabilität des erfindungsgemäßen Produktes, gemessen an der Konzentration des Abbauproduktes Diketopiperazin (DKP) nach thermischer Belastung, liegt bei kleiner 0,005 Gew.-%, bevorzugt kleiner 0,001, besonders bevorzugt kleiner 0,0006, wenn es für 240 min bei 120 °C erhitzt wird, oder bei weniger als 0,005 Gew.-%, bevorzugt weniger als 0,001 Gew.-%, besonders bevorzugt weniger als 0,0006 Gew.-%, Zerfall (DKP), wenn es bei 130 °C für 60 min erhitzt wird.
- 20 2. Der Gehalt an Kalium liegt unter 50 ppm, bevorzugt kleiner 20 ppm, besonders bevorzugt kleiner als 1 ppm. Insbesondere bevorzugt ist ein Gehalt an Kalium von unter 0,5 ppm.

25

Erfindungsgemäß wird das Süßstoffsalz APMH<sup>+</sup>Ace<sup>-</sup> in Lebensmitteln, Getränken und Pharmazeutika, zweckmäßigerverweise in Mengen von 20 bis 3000 ppm, bevorzugt in Mengen von 100 bis 2500 ppm, insbesondere in Mengen von 150 bis 500 ppm, jeweils bezogen auf die Masse des eingesetzten Lebensmittels, Getränks oder Pharmazeutikums, eingesetzt. Für Kosmetika können auch höhere Konzentrationen bis zu 4500 ppm eingesetzt werden.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

### Beispiele

- 5      Beispiel 1: 3%ige Acesulfamsäurelösung (aus der Produktion gemäß EP-A-0 155 634 vor der Neutralisation) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
543 ml einer 3%igen Acesulfamsäurelösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden in einem 1 l-Becherglas mit Flügelrührer bei Raumtemperatur vorgelegt. Eine stöchiometrisch äquivalente Menge an Aspartam (APM) mit 29,4 g wird zugegeben. Innerhalb weniger Minuten fällt  
10 ein weißer Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert und mit wenigen ml eiskaltem Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. Es werden 43,7 g (96 % der theoretischen Ausbeute [d. Th.]) eines weißen Salzes erhalten.

Das vorliegende Salz wurde auf den Gehalt der Komponenten Aspartam (APM) und  
15 Acesulfamsäure (AceH) mittels HPLC-Methode untersucht. Der stöchiometrische Wert der Komponenten liegt theoretisch bei 1 oder einem Molmassenverhältnis von 1,82 APMH<sup>+</sup>Ace<sup>-</sup>. Der gemessene Mittelwert liegt bei 1,95.

Unter Berücksichtigung der HPLC-Messungenauigkeit von 5 % deckt der Messwert ein  
20 Fehlerintervall von 1,76 bis 2,16 ab. Danach liegt der theoretisch vorgegebene Wert von 1,82 innerhalb des Messbereichs.

### Beispiele 2-5: Variation des Lösungsmittels

- 25      Beispiel 2: 3%ige Acesulfamsäurelösung in Chloroform  
Die Durchführung erfolgte analog zu Beispiel 1, Methylenchlorid wurde durch Chloroform ersetzt. Ausbeute: 87 % d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.
- 30      Beispiel 3: 3%ige Acesulfamsäurelösung in Nitromethan  
Die Durchführung erfolgte analog zu Beispiel 1, Methylenchlorid wurde durch Nitromethan ersetzt. Ausbeute: 87% d. Th.. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht

Beispiel 1.

Beispiel 4: 3%ige Acesulfamsäurelösung in Diethylcarbonat

Die Durchführung erfolgte analog zu Beispiel 1, Methylenechlorid wurde durch  
5 Diethylcarbonat ersetzt. Ausbeute: 90 % d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes  
entspricht Beispiel 1.

Beispiel 5: 3%ige Acesulfamsäurelösung in Tetrachlorkohlenstoff

Die Durchführung erfolgte analog zu Beispiel 1, Methylenchlorid wurde durch Tetra-  
10 chlorkohlenstoff ersetzt. Ausbeute: 87 % d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes  
entspricht Beispiel 1.

Beispiele 6 und 7: Variation der Reaktionstemperatur

15 Beispiel 6

Durchführung analog Beispiel 1, aber Reaktionstemperatur 0 °C. Ausbeute: 90 %  
d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

Beispiel 7

20 Durchführung analog Beispiel 1, aber Reaktionstemperatur 40 °C. Ausbeute: 92 %  
d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

Beispiele 8-10: Verschiedene Konzentrationen der Acesulfamsäurelösung

25 Beispiel 8

Durchführung analog Beispiel 1, aber 0,3%ige Acesulfamsäurelösung. Ausbeute:  
94 % d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

Beispiel 9

30 Durchführung analog Beispiel 1, aber 1%ige Acesulfamsäurelösung. Ausbeute: 95 %  
d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

-9-

Beispiel 10

Durchführung analog Beispiel 1, aber 9%ige Acesulfamsäuresuspension. Ausbeute: 93 % d. Th.. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

5      Beispiel 11

Es wurden 5 g des Rohsalzes aus Beispiel 1 in 20 ml Lösungsmittelgemisch bei einer Lösetemperatur von 52 bis 56 °C gelöst und anschließend bei 3 bis 8 °C zur Kristallisation gebracht

10     Beispiel 11.1

Lösungsmittelgemisch: Ethanol/Wasser 10 Vol-%:90 Vol-%

Ergebnis:

Ausbeute: 87 % d. Th.

Reinheit: >99 %

15

Beispiel 11.2

Lösungsmittelgemisch: Aceton/Wasser 10 Vol-%:90 Vol-%

Ergebnis:

Ausbeute: 93 % d. Th.

20     Reinheit: >99 %

Der Herstellungs- und Reinigungsprozess des Acesulfam-Aspartam-Salzes wurde so gestaltet, dass dabei eine hochreine Substanz, bestehend aus dem Acesulfamsäure-Anion und einem Aspartam-Kation, gewonnen wird.

25

Dieses neue und besondere Verfahren wirkt sich auch auf die physikalischen Eigenschaften des Aspartam-Acesulfam-Salzes aus. Dieses Salz zeichnet sich insbesondere durch eine andere Stabilität bei hohen Temperaturen in Abhängigkeit von seinem Wassergehalt im Vergleich zu dem Produkt aus US-A-5,827,562 aus.

30

Bei einem Wassergehalt von kleiner 1 Gew.-% und größer 0,5 Gew.-% und einer Temperatureinwirkung von 120 °C für 1 h Dauer liegt die Konzentration des

-10-

Abbauproduktes Diketopiperazin bei unter 0,5 Gew.-%, insbesondere unter 0,2 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz.

Bei einem Wassergehalt von kleiner als 0,5 Gew.-% und einer Temperatureinwirkung  
5 von 120 °C für 1 h Dauer liegt die Konzentration des Abbauproduktes Diketopiperazin  
(DKP) bei unter 0,1 Gew.-%, insbesondere unter 0,05 Gew.-%, bezogen auf die  
Trockensubstanz.

Ergebnis zu Beispiel 11.1:

10 Wassergehalt: 0,7 Gew.-%  
DKP-Gehalt (120 °C, 4 h): <0,0005 Gew.-%  
DKP-Gehalt (130 °C, 1 h): <0,0005 Gew.-%

Ergebnis zu Beispiel 11.2:

15 Wassergehalt: 0,3 Gew.-%  
DKP-Gehalt (120 °C, 4 h): <0,0005 Gew.-%  
DKP-Gehalt (130 °C, 1 h): <0,0005 Gew.-%

20 Diese Ergebnisse zeigen, dass das nach dem oben beschriebenen Verfahren  
gewonnene Salz eine sehr hohe Stabilität aufweist, welche um Größenordnungen über  
der Stabilität liegt, die für Produkte gemäß Stand der Technik beschrieben wurde (s.  
US-A-5,827,562).

\* \* \* \*

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Süßstoffsalzes der Formel  $\text{APMH}^+\text{Ace}^-$ , dadurch gekennzeichnet, dass man Aspartam oder ein Aspartamderivat mit Acesulfamsäure in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus einem oder mehreren der folgenden Lösungsmittel:
  - flüssiges  $\text{SO}_2$ ,
  - halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe,
  - Kohlensäureester mit niedrigen, aliphatischen Alkoholen,
  - Nitroalkane,
  - alkylsubstituierte Pyridine,
  - aliphatische Sulfone,umsetzt.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Aspartamderivat eine Verbindung ist, die ausgewählt ist aus: Neotame, Alitame sowie den auf Aspartam, Neotame und Alitame basierenden Strukturvarianten.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration an Acesulfamsäure in der Reaktionslösung zwischen 0,3 Gew.-% und 50 Gew.-% liegt.
- 25 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das stöchiometrische Verhältnis von Aspartam oder dem Aspartamderivat zur Acesulfamsäure 1:1 beträgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das stöchiometrische Verhältnis von Aspartam oder dem Aspartamderivat zur Acesulfamsäure zwischen 0,005:99,995 und 99,995:0,005 liegt.
- 30 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem Temperaturbereich von -95 °C bis +126 °C durchgeführt

-12-

wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Süßstoffsalz umkristallisiert wird.  
5
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Umkristallisation in einem Lösungsmittelgemisch durchgeführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das  
10 Lösungsmittelgemisch zwei oder mehrere der Lösungsmittel, ausgewählt aus Wasser, Aceton und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohol, enthält.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass  
15 das Lösungsmittelgemisch aus Wasser und Aceton besteht.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Umkristallisation bei einer Temperatur von -35 ° bis +30 °C durchgeführt wird.
- 20 12. Süßendes Salz, bestehend aus den zwei Süßstoffbestandteilen Aspartam-Kation und Acesulfam-Anion, dadurch gekennzeichnet, dass der Zerfall des Salzes kleiner als 0,005 Gew.-% Diketopiperazin (DKP) ist, wenn das Salz für 240 min bei 120 °C erhitzt wird oder wenn es bei 130 °C für 60 min erhitzt wird.
- 25 13. Salz nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Kaliumgehalt von kleiner als 50 ppm aufweist.
14. Verwendung des Süßstoffsalzes APMH<sup>+</sup>Ace<sup>-</sup> in Lebensmitteln, Getränken, Pharmazeutika und Kosmetika.  
30

\* \* \* \* \*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/006957

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A23L1/236 C07K5/06 C07D291/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 A23L C07K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/12954 A (NUTRASWEET CO) 18 March 1999 (1999-03-18) page 2, line 4 - page 8, line 16 example 1 claims 1-6	14
A		1-13
X	US 5 827 562 A (VAN SOOLINGEN JACOB ET AL) 27 October 1998 (1998-10-27) cited in the application column 3, line 52 - column 10, line 16 examples 2-5 column 19, line 60 - column 20, line 58 claims 1,2,26,28,29,34	12-14
X	ES 8 604 766 A (PALOMO COLL ALBERTO) 1 August 1986 (1986-08-01) cited in the application the whole document	14
A		1-13
		-/-

Further documents are listed in continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

21 September 2004

Date of mailing of the International search report

29/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Krajewski, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/006957

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/006694 A1 (FRY JOHN ET AL) 5 July 2001 (2001-07-05)	14
A	paragraph '0005! - paragraph '0019! paragraph '0030! - paragraph '0035! claims 1-5	1-13
X	HOEK A C ET AL: "IMPROVED POWDER MIX QUALITY WITH TWINSWEET" WORLD REVIEW OF NUTRITION AND DIETETICS, KARGER, MUENCHEN, DE, vol. 85, 1999, pages 133-139, XP000957747 ISSN: 0084-2230	14
A	the whole document	1-13
A	EP 1 219 182 A (NUTRINOVA NUTRITION SPECIALTIE) 3 July 2002 (2002-07-03) paragraphs '0005!, '0009!	1-14
A	EP 0 155 634 A (HOECHST AG) 25 September 1985 (1985-09-25) cited in the application page 5, line 17 - page 9, line 25 page 13, line 7 - page 15, line 35 examples 1-3,11,12 claims 1,4,5,10,11,27	1-11
A	WO 99/64444 A (GROENEVELD CHRISTIAAN ; HOLLAND SWEETENER CO (NL)) 16 December 1999 (1999-12-16) page 1, line 28 - page 6, line 24 page 9, line 15 - page 10, line 12 claims 1-9	1-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

 International Application No  
 PCT/EP2004/006957

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9912954	A	18-03-1999		AU 753089 B2 AU 9567898 A BG 104321 A BR 9812639 A CA 2303434 A1 CN 1278828 T EE 200000114 A EP 1012169 A1 HU 0003734 A2 LT 2000027 A NO 20001271 A PL 339189 A1 SI 20328 A SK 3262000 A3 WO 9912954 A1 US 6129942 A US 6665020 B1		10-10-2002 29-03-1999 28-02-2001 22-08-2000 18-03-1999 03-01-2001 15-12-2000 28-06-2000 28-03-2001 27-12-2000 10-05-2000 04-12-2000 28-02-2001 09-10-2000 18-03-1999 10-10-2000 16-12-2003
US 5827562	A	27-10-1998		BE 1009660 A3 AT 229757 T AU 711095 B2 AU 6797196 A BA 96131 A BG 61928 B1 BG 100901 A BR 9605053 A CA 2187502 A1 CN 1155995 A , B CZ 9602988 A3 DE 69625437 D1 DE 69625437 T2 DK 768041 T3 EA 960081 A1 EP 0768041 A1 ES 2188715 T3 HR 960462 A1 HU 9602785 A2 IL 119399 A JP 9271350 A NO 964304 A NZ 299540 A PL 316473 A1 TR 970329 A1 ZA 9608567 A		03-06-1997 15-01-2003 07-10-1999 17-04-1997 28-12-1998 30-10-1998 29-08-1997 30-06-1998 12-04-1997 06-08-1997 16-04-1997 30-01-2003 23-10-2003 14-04-2003 30-06-1997 16-04-1997 01-07-2003 28-02-1998 28-05-1997 31-01-2000 21-10-1997 14-04-1997 22-09-1997 14-04-1997 22-04-1997 13-05-1997
ES 8604766	A	01-08-1986		ES 8604766 A1		01-08-1986
US 2001006694	A1	05-07-2001		NL 1003604 C2 AU 714404 B2 AU 3464897 A BR 9710334 A CA 2261048 A1 CN 1230098 A EP 0924995 A1 JP 2000514306 T WO 9802050 A1		21-01-1998 06-01-2000 09-02-1998 17-08-1999 22-01-1998 29-09-1999 30-06-1999 31-10-2000 22-01-1998
EP 1219182	A	03-07-2002		US 2002081360 A1		27-06-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/006957

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A23L1/236 C07K5/06 C07D291/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A23L C07K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99/12954 A (NUTRASWEET CO) 18. März 1999 (1999-03-18)	14
A	Seite 2, Zeile 4 – Seite 8, Zeile 16 Beispiel 1 Ansprüche 1-6	1-13
X	US 5 827 562 A (VAN SOOLINGEN JACOB ET AL) 27. Oktober 1998 (1998-10-27) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 52 – Spalte 10, Zeile 16 Beispiele 2-5 Spalte 19, Zeile 60 – Spalte 20, Zeile 58 Ansprüche 1,2,26,28,29,34	12-14
X	ES 8 604 766 A (PALOMO COLL ALBERTO) 1. August 1986 (1986-08-01)	14
A	in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-13
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Rechercheberichts
21. September 2004	29/09/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Krajewski, D

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006957
---

**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2001/006694 A1 (FRY JOHN ET AL) 5. Juli 2001 (2001-07-05)	14
A	Absatz '0005! - Absatz '0019! Absatz '0030! - Absatz '0035! Ansprüche 1-5 -----	1-13
X	HOEK A C ET AL: "IMPROVED POWDER MIX QUALITY WITH TWINSWEET" WORLD REVIEW OF NUTRITION AND DIETETICS, KARGER, MUENCHEN, DE, Bd. 85, 1999, Seiten 133-139, XP000957747 ISSN: 0084-2230	14
A	das ganze Dokument -----	1-13
A	EP 1 219 182 A (NUTRINOVA NUTRITION SPECIALTIE) 3. Juli 2002 (2002-07-03) Absätze '0005!, '0009!	1-14
A	EP 0 155 634 A (HOECHST AG) 25. September 1985 (1985-09-25) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Zeile 17 - Seite 9, Zeile 25 Seite 13, Zeile 7 - Seite 15, Zeile 35 Beispiele 1-3,11,12 Ansprüche 1,4,5,10,11,27 -----	1-11
A	WO 99/64444 A (GROENEVELD CHRISTIAAN ; HOLLAND SWEETENER CO (NL)) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Seite 1, Zeile 28 - Seite 6, Zeile 24 Seite 9, Zeile 15 - Seite 10, Zeile 12 Ansprüche 1-9 -----	1-14

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006957

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9912954	A	18-03-1999	AU	753089 B2		10-10-2002
			AU	9567898 A		29-03-1999
			BG	104321 A		28-02-2001
			BR	9812639 A		22-08-2000
			CA	2303434 A1		18-03-1999
			CN	1278828 T		03-01-2001
			EE	200000114 A		15-12-2000
			EP	1012169 A1		28-06-2000
			HU	0003734 A2		28-03-2001
			LT	2000027 A		27-12-2000
			NO	20001271 A		10-05-2000
			PL	339189 A1		04-12-2000
			SI	20328 A		28-02-2001
			SK	3262000 A3		09-10-2000
			WO	9912954 A1		18-03-1999
			US	6129942 A		10-10-2000
			US	6665020 B1		16-12-2003
US 5827562	A	27-10-1998	BE	1009660 A3		03-06-1997
			AT	229757 T		15-01-2003
			AU	711095 B2		07-10-1999
			AU	6797196 A		17-04-1997
			BA	96131 A		28-12-1998
			BG	61928 B1		30-10-1998
			BG	100901 A		29-08-1997
			BR	9605053 A		30-06-1998
			CA	2187502 A1		12-04-1997
			CN	1155995 A ,B		06-08-1997
			CZ	9602988 A3		16-04-1997
			DE	69625437 D1		30-01-2003
			DE	69625437 T2		23-10-2003
			DK	768041 T3		14-04-2003
			EA	960081 A1		30-06-1997
			EP	0768041 A1		16-04-1997
			ES	2188715 T3		01-07-2003
			HR	960462 A1		28-02-1998
			HU	9602785 A2		28-05-1997
			IL	119399 A		31-01-2000
			JP	9271350 A		21-10-1997
			NO	964304 A		14-04-1997
			NZ	299540 A		22-09-1997
			PL	316473 A1		14-04-1997
			TR	970329 A1		22-04-1997
			ZA	9608567 A		13-05-1997
ES 8604766	A	01-08-1986	ES	8604766 A1		01-08-1986
US 2001006694	A1	05-07-2001	NL	1003604 C2		21-01-1998
			AU	714404 B2		06-01-2000
			AU	3464897 A		09-02-1998
			BR	9710334 A		17-08-1999
			CA	2261048 A1		22-01-1998
			CN	1230098 A		29-09-1999
			EP	0924995 A1		30-06-1999
			JP	2000514306 T		31-10-2000
			WO	9802050 A1		22-01-1998
EP 1219182	A	03-07-2002	US	2002081360 A1		27-06-2002

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006957

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 1219182	A	EP JP US	1219182 A2 2002265458 A 2004062844 A1	03-07-2002 18-09-2002 01-04-2004	
EP 0155634	A	25-09-1985	DE AT AU AU AU AU BR CA CS CS DD DD DD DE DK DK EP ES ES FI HU HU IE IL JP JP JP JP JP JP JP JP KR MX NO NO NO NO NO SU US US US ZA	3410439 A1 53579 T 598698 B2 2237288 A 587970 B2 4021085 A 8501306 A 1273923 A1 249540 B2 249549 B2 249550 B2 234007 A5 244554 A5 244551 A5 3578174 D1 42394 A 129185 A 0155634 A2 8606315 A1 8701743 A1 851104 A ,B, 36467 A2 196954 B 58342 B1 74676 A 1856127 C 5070627 B 60209578 A 1920857 C 3184948 A 6047571 B 9300806 B1 162880 B 851143 A ,B, 854604 A 166364 B 854605 A 163773 B 1342418 A3 5011982 A 5103046 A 4607100 A 4695629 A 8502116 A	26-09-1985 15-06-1990 28-06-1990 22-12-1988 07-09-1989 26-09-1985 19-11-1985 11-09-1990 12-03-1987 12-03-1987 12-03-1987 19-03-1986 08-04-1987 08-04-1987 19-07-1990 13-04-1994 23-09-1985 25-09-1985 01-10-1986 01-03-1987 23-09-1985 30-09-1985 28-02-1989 08-09-1993 30-12-1988 07-07-1994 05-10-1993 22-10-1985 07-04-1995 12-08-1991 22-06-1994 05-02-1993 02-07-1991 23-09-1985 23-09-1985 02-04-1991 23-09-1985 09-04-1990 30-09-1987 30-04-1991 07-04-1992 19-08-1986 22-09-1987 27-11-1985
WO 9964444	A	16-12-1999	NL AU CN EP JP WO	1009324 C2 4173799 A 1304414 T 1084139 A1 2002517510 T 9964444 A1	07-12-1999 30-12-1999 18-07-2001 21-03-2001 18-06-2002 16-12-1999